



**University of  
Zurich**<sup>UZH</sup>

**Zurich Open Repository and  
Archive**

University of Zurich  
University Library  
Strickhofstrasse 39  
CH-8057 Zurich  
[www.zora.uzh.ch](http://www.zora.uzh.ch)

---

Year: 2014

---

## **Einsatz von DMPA-haltigen Depotgestagenspritzen**

Rabe, T ; Merkle, E M ; Ahrendt, H-J ; Bühling, k j ; Hadji, P ; Mueck, O ; Merki-Feld, G S ; Egarter, C ; König, K ; Albring, C

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-107472>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Rabe, T; Merkle, E M; Ahrendt, H-J; Bühling, k j; Hadji, P; Mueck, O; Merki-Feld, G S; Egarter, C; König, K; Albring, C (2014). Einsatz von DMPA-haltigen Depotgestagenspritzen. Der Frauenarzt, 55(12):1212-1218.

## KONTRAZEPTION

# Einsatz von DMPA-haltigen Depotgestagenspritzen

T. Rabe (federführend) und der Arbeitskreis „Langzeitkontrazeptiva bei der Frau“: E. Merkle, H.-J. Ahrendt, K.J. Bühling, P. Hadji, A.O. Mueck, G. Merki, C. Egarter, K. König, C. Albring

**Die Anwendung von DMPA-haltigen Depotspritzen zur Kontrazeption (Depo-Clinovir mit 150 mg DMPA zur i.m.-Applikation bzw. Sayana mit 104 mg DMPA zur subkutanen Applikation) stellt eine wichtige Ergänzung der lang wirksamen rein gestagenhaltigen Kontrazeptiva dar. Wichtig ist hierbei die Patientenselektion, wobei die Präparate vorzugsweise bei Frauen über 18 Jahre mit Wunsch nach Langzeitkontrazeption und Unverträglichkeit oder Unzufriedenheit mit anderen kontrazeptiven Methoden eingesetzt werden sollten. Eine Anwendung bei Jugendlichen (12–18 Jahre) ist nur in Ausnahmefällen möglich. Warnhinweise zur Veränderung der Knochendichte sind zu beachten. In dieser Übersicht werden Hinweise zu besonderen Patientengruppen, z. B. Frauen mit Portioektomie, Epilepsie, HIV, AIDS, Migräne, perimenopausale Patientinnen bzw. Frauen mit eingeschränkter Compliance, besprochen und praktische Tipps gegeben.**

Depot-Medroxyprogesteronacetat (DMPA) gibt es bereits seit den 1950er-Jahren. In Deutschland wurde es 1984 zur Langzeitkontrazeption zugelassen. *Depo-Clinovir* enthält 150 mg DMPA in wässriger Lösung und wird alle drei Monate i.m. gespritzt. Seit 2009 gibt es mit *Sayana* auch ein subkutan zu applizierendes DMPA-Präparat, das 104 mg DMPA enthält.

Insbesondere in Mexiko, Mittel- und Südamerika, aber auch in Indonesien sind aufgrund der niedrigen Rate von Anwendungsfehlern Depotgestagene sehr beliebt (36).

## Wirkung

Die Freisetzung von Steroiden aus dem intramuskulär oder subkutan applizierten Depot hemmt Follikelreifung und Ovulation und blockiert gleichzeitig die Spermienaszension im Zervikalkanal durch Unterdrückung der zervikalen Schleimproduktion und Erhöhung der Viskosität des Zervikalsekrets.

Die kontrazeptive Sicherheit der Depotgestagene ist sehr gut (Pearl-Index 0,0 bei *Depo-Clinovir* bzw. 0,0 bei *Sayana*) (34, 35). Der Patientenfehler kann lediglich auf der verspäteten Anwendung der Präparate beruhen.

Bei der Verordnung von DMPA sollte beachtet werden, dass sich das Wiedereintreten der Fruchtbarkeit (Ovulation) bis zu einem Jahr nach Absetzen des Präparats verzögern kann.

## DMPA und Knochen

Die Anwendung von DMPA führt zu erniedrigten Östrogenspiegeln im Serum und kann zu einer signifikanten Abnahme der Knochendichte sowie zu einer erhöhten Frakturrate führen (1). Bei langfristiger DMPA-Anwendung in regelmäßigen Abständen sollte die Knochendichte überprüft werden. (34, 35). Bei Frauen mit erhöhtem Osteoporoserisiko sollten bei der Nutzen-Risiko-Bewertung einer DMPA-Behandlung andere Verhütungsmethoden in Betracht gezogen werden,

da die DMPA-Behandlung ein zusätzliches Risiko darstellen kann. Bei unter 18-Jährigen sollte DMPA nur in Ausnahmefällen Anwendung finden.

Allgemein gilt: Kontrazeption ist ein höchst individuelles Vorgehen. Bei jeder Patientin sollte eine gründliche Nutzen-Risiko-Abwägung stattfinden, um die für sie optimale Verhütungsmethode zu finden.

## Hinweise für eine Erstverordnung

### ■ Patientenauswahl

- Frauen über 18 Jahre mit Wunsch nach Langzeitkontrazeption (Patientin sollte im nächsten Jahr nicht schwanger werden wollen). (Anm.: Beide Präparate können bei entsprechender Indikation und Risiko-Nutzen-Analyse auch bei Jugendlichen unter 18 Jahren eingesetzt werden; dies sollte aber Ausnahmefällen vorbehalten sein.)
- (Evtl.) Unverträglichkeit oder Unzufriedenheit mit anderen kontrazeptiven Methoden.
- Beachtung der Kontraindikationen, insbesondere auch im Hinblick auf ein erhöhtes Frakturrisiko (s. Fachinformationen).
- Die Anwendung von *Depo-Clinovir* ist dahingehend eingeschränkt, dass sie nur bei Unverträglichkeit anderer Kontrazeptiva (z. B. gastrointestinale Resorptionsstörungen, Östrogenunverträglichkeit, unzuverlässige Anwendung anderer Kontrazeptiva usw.) infrage kommt. Bei *Sayana* gilt diese Einschränkung nur für Jugendliche. Weiterhin wird für *Depo-Clinovir* nach Fachinformation ein normaler Zyklusverlauf gefordert.

### ■ Anamnese

- Eigenanamnese: Zyklus, Rauchen, Leberfunktionsstörungen, Krebserkrankungen, Fettstoffwechselstörungen, Sichelzellenanämie, Überempfindlichkeit gegen Parabene, Schwangerschaftsdiabetes, Herpes gestationis, Otosklerose, Porphyrie, Thrombophlebitis, Thromboembo-

lie, Diabetes mellitus, Neigung zur Osteopenie.

- Ausschluss von Gegenanzeigen (s. Fachinformation).

#### ■ Klinik (allgemein)

- Blutdruck, Zeichen einer Thrombophlebitis, Thromboembolie.

#### ■ Klinik (gynäkologisch)

- Aktuelle Krebsvorsorgeuntersuchung, gynäkologische Untersuchung.
- Allgemeinmedizinische Untersuchung (u. a. RR/Puls).

#### ■ Je nach Klinik

- Schwangerschaftsausschluss, Fettstoffwechsel, Leberwerte, bei Sichelzellenanämie: Status des Blutbildes.

#### ■ Patientenaufklärung

- Informationen zu Wirkung, Nebenwirkungen, Behandlungsalternativen, Risiken (auch seltene, z. B. Spritzenabszess) sowie mögliche Arzneimittelinteraktionen (s. Fachinformation).

#### Hinweis auf Nebenwirkungen

- **Körpergewicht:** Eventuell ist eine Gewichtszunahme zu erwarten, je nach Alter bzw. Ausgangsgewicht. Hierbei sind bei einer Anwendungsdauer von 12–24 Monaten Gewichtszunahmen bis zu 5 kg möglich. In den Phase-III-Studien über 12 Monate mit DMPA blieb das Körpergewicht bei 50% der Frauen innerhalb von 2,2 kg ihres Anfangskörpergewichts, 12% der Frauen nahmen mehr als 2,2 kg ab und 38% der Frauen nahmen mehr als 2,3 kg zu. Gewichtsveränderungen sind häufig, jedoch nicht vorhersehbar.

- **Depressive Verstimmungen und Depressionen:** Je nach Disposition und Situation (z. B. Wochenbett) besteht ein erhöhtes Risiko.

- **Venöse Thromboembolien:** Derzeit muss aufgrund von zwei widersprüchlichen Studien von einem erhöhten Thromboembolierisiko unter *Depo-Clinovir* und vermutlich auch

unter *Sayana* im Vergleich zu Levonorgestrel-Minipille, Desogestrelpille mit Ovulationshemmung und LNG-IUD ausgegangen werden (2,3). Ein direkter Risikovergleich mit kombinierten Ovulationshemmern ist derzeit aufgrund der geringen Datenlage nicht möglich.

- **Krebsrisiko:** Geringe Risikoerhöhung für Brustkrebs unter Langzeitanwendung in bestimmten Patientengruppen. Keine weiteren Risikoerhöhungen in Bezug auf weitere Krebserkrankungen. Brustkrebs (4, 5) und Zervixkarzinom (4) nehmen unter Langzeitanwendung in der Häufigkeit leicht zu. Abnahme des Risikos für Ovarial- und Endometriumkarzinome in der Studie von Urban et al. 2012 (5).

- **Knochendichte:** Je nach Alter Abnahme der Knochendichte möglich; nach Absetzen nimmt die Knochendichte wieder zu.

- **Blutungsmuster:** Die Amenorrhoe rate nach Mehrfachinjektionen beträgt für beide Präparate etwa 80% nach der 5.–10. Injektion (6).

- **Arzneimittelinteraktionen:** Über die in den Fachinformationen gelisteten möglichen Arzneimittelinteraktionen sollte aus forensischen Gründen informiert werden. Unseres Wissens liegen jedoch keine Publikationen vor, wonach relevante Interaktionen auftreten (s. S. 1214). Auch nach pharmakologischen Kriterien (Pharmakokinetik, hepatische Effekte u. a.) erscheint die Wahl dieser Depotformen bei Interaktionsrisiko eine vertretbare Lösung (37).

- **Gesunde Ernährung und Lebenswandel:** Eine ausreichende Kalzium- und Vitamin-D-Zufuhr wird empfohlen (7, 8, 34, 35).

- **Kontrolluntersuchungen:** Nach drei Monaten und später in halbjährlichen Abständen allgemeinärztliche (u. a. RR/Puls) und gynäkologische Untersuchung.

## Besondere Patientengruppen

### ■ Portioektopie

In einer Studie von Bright et al. (9) wurde die zervikale Ektopie bei 1.003 Frauen untersucht, von denen sich 802 zu mindestens einem der Kontrolltermine vorstellten. Die Studie ergab, dass kombinierte orale Kontrazeptiva, jedoch nicht DMPA, zu einem größeren Ektopieareal im Bereich der Portio geführt hatten. Durch den Gestageneffekt wird das Drüsenepithel nicht so stark proliferiert wie unter gleichzeitiger Östrogenwirkung. Ein direkter Vergleich mit Frauen, die keine hormonalen Kontrazeptiva angewandt hatten, kann aus dieser Studie nicht gezogen werden.

### ■ Epilepsie

In einem umfassenden Übersichtsartikel nehmen Schwenkhausen et al. (10) Stellung zur Hormonabhängig-

keit der Epilepsie und der Möglichkeit einer kontrazeptiven Behandlung von Patientinnen unter Anwendung verschiedener Antiepileptika.

Burakgazi et al. (11) stellten in ihrer Übersichtsarbeit über Epilepsie fest, dass etwa 1% der amerikanischen Bevölkerung an Epilepsie erkrankt ist, einschließlich 700.000 bis 1,2 Millionen Frauen im reproduktiven Alter. 17% der Frauen im reproduktiven Alter mit Epilepsie wenden orale Kontrazeptiva an, also weniger als die Allgemeinpopulation fertiler Frauen (25%) (12). Durch die Einnahme kombinierter hormonaler Kontrazeptiva in Kombination mit Antiepileptika (AED) können Arzneimittelinteraktionen auftreten. Weiterhin besteht das Risiko, dass Hormone Einfluss auf die Anfallshäufigkeit ausüben und dass die Interaktionen zwischen COC und Antiepileptika den meisten Ärzten und Patientinnen nicht bekannt sind. Etwa 50% aller Frauen mit Epilepsie, die kombinierte Kontrazeptiva anwenden, wurden hierüber bisher nicht informiert (13).

Über Arzneimittelinteraktionen von Antiepileptika mit Depotinjektionen gibt es nur wenige Studien. Die Wirkung der intramuskulären Injektion von 150 mg Medroxyprogesteronacetat scheint auch durch enzym-induzierende Antiepileptika nicht beeinflusst zu werden. Die Datenlage hierzu ist jedoch eingeschränkt. Einige Autoren empfehlen die Verkürzung des Injektionsintervalls von z. B. 12 auf 10 Wochen bei Frauen, die enzym-induzierende Antiepileptika einnehmen. Langzeitnebenwirkungen wie Osteoporose, verzögerte Rückkehr der Fertilität, Gewichtszunahme, Akne und andere Hauterscheinungen, Haarverlust und depressive Symptome müssen wie bei gesunden Patientinnen berücksichtigt werden (14–18).

#### ■ HIV/AIDS-Patientinnen

In letzter Zeit wurde die Beeinflussung der Infektionswahrscheinlichkeit durch unterschiedliche sexuell übertragbare Viruserkrankungen (z. B. HPV,

Herpes, HIV) durch Anwendung verschiedener hormonaler Kontrazeptiva wissenschaftlich intensiv untersucht. Möglicherweise beeinflussen die Steroidhormone z. B. bei der HPV-Infektion die Clearance-Rate der Viren.

Frauen mit einem Risiko für eine HIV-Infektion sollte zusätzlich eine andere Art der Verhütung mit Barrieremethoden (Kondome) nahegelegt werden. Für Frauen, die bereits mit HIV infiziert bzw. an AIDS erkrankt sind, stellt DMPA eine effektive Verhütungsmethode dar (19). Das mögliche Interaktionsrisiko zwischen hormonalen Kontrazeptiva und antiretroviralen Medikamenten muss dabei beachtet werden.

Eine aktuelle Übersicht über die derzeit in Deutschland eingesetzten Präparate bei HIV und AIDS gibt die deutsch-österreichische Leitlinie zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion ([http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/055-001k\\_S2k\\_Antiretrovirale\\_Therapie\\_der\\_HIV-Infektionen\\_2012-10.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/055-001k_S2k_Antiretrovirale_Therapie_der_HIV-Infektionen_2012-10.pdf)).

Cohn et al. (20) nahmen Stellung zur Anwendung von DMPA bei Frauen unter antiretroviraler Therapie und fanden in einer pharmakokinetischen Studie keine signifikanten Veränderungen in der Fläche unter der MPA-Kurve, in der Peak-Konzentration und den Folgekonzentrationen oder der offensichtlichen Clearance von Nelfinavir, Efavirenz oder Nevirapin im Vergleich zu Kontrollgruppen. Geringgradige Veränderungen in Nelfinavir und Nevirapin wurden bei Anwendung von DMPA gesehen. Diese wurden aber nicht als klinisch signifikant bewertet. Die Suppression der Ovulation wurde nicht beeinflusst.

El-Ibiary u. Cocohoba (21) untersuchten die Wirkung von HIV-antiviralen Medikamenten auf die Pharmakokinetik von hormonalen Kontrazeptiva. Sie zeigten, dass die Wirkung vom Typ der antiviralen Therapie und der Art der hormonalen Kontrazeptiva abhängt. DMPA mag sicher sein bei

der gleichzeitigen Anwendung mit Efavirenz, Nevirapin und Nelfinavir. Jedoch sind weitere Studien zu Arzneimittelinteraktionen notwendig.

Nanda et al. (22) befassten sich mit pharmakokinetischen Interaktionen zwischen DMPA und kombinierter antiviraler Therapie und beschrieben, dass die Pharmakokinetik von DMPA bei HIV-infizierten Frauen ähnlich der bei Gesunden war, unabhängig davon, ob eine antiretrovirale Therapie (ARV) eingesetzt wurde oder nicht. Dies deutet darauf hin, dass eine Dreifachtherapie mit AZT, 3TC und EFV die kontrazeptive Wirksamkeit von DMPA nicht beeinflusst.

Robinson et al. (23) befassten sich mit der Kontrazeption bei HIV-positiven Frauen und der möglichen Interaktion hormonaler Kontrazeptiva mit einer antiretroviralen Therapie und geben dezidiert die pharmakokinetischen Veränderungen in einer großen Übersichtstabelle mit unterschiedlichen Formen der hormonalen Kontrazeption an.

Watts et al. (24) analysierten Sicherheit und Toleranz von DMPA bei HIV-infizierten Patientinnen unter antiviraler Therapie. Das klinische Profil, das mit der DMPA-Gabe bei HIV-infizierten Patientinnen unter ARV-Therapie in Zusammenhang gebracht wird, scheint dem klinischen Profil, das bei nicht mit HIV infizierten Frauen gesehen wird, ähnlich zu sein. DMPA verhinderte die Ovulation und beeinflusste weder die Anzahl der CD4+ noch die HIV-RNA-Spiegel. Gemeinsam mit früher publizierten Daten zur DMPA/ARV-Interaktion deuten diese Daten darauf hin, dass DMPA bei HIV-infizierten Frauen unter ARV sicher angewendet werden kann.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Anwendung von *Depo-Clino-vir/Sayana* unter Behandlung mit den genannten Medikamenten bei HIV-infizierten Frauen möglich ist, ohne

dass relevante Interaktionen hinsichtlich der Beeinflussung der Medikation durch *Depo-Clinovir/Sayana* und der Wirksamkeit von *Depo-Clinovir/Sayana* (hinsichtlich Kinetik und Wirkung) zu erwarten sind. Andererseits ist aber nicht auszuschließen, dass das Risiko, unter der Kontrazeption mit *Depo-Clinovir/Sayana* an einer HIV-Infektion zu erkranken, erhöht ist, obgleich der kausale Zusammenhang nicht geklärt ist.

### Ist der Menopausestatus unter DMPA durch FSH-Bestimmung zu beurteilen?

Juliato et al. (25) befassten sich mit der Bedeutung von FSH-Bestimmungen zur Erkennung des Menopausestatus unter Langzeitanwendung von DMPA bei Frauen über 40 Jahren und kamen zu folgenden Schlussfolgerungen: Der Menopausestatus bei DMPA-Anwenderinnen mit gleichzeitiger Amenorrhoe sollte durch mindestens zwei konsekutiv hohe FSH-Werte festgestellt werden, da 40,6% der Frauen mit hohem FSH einen niedrigen FSH-Wert bei der Folgebestimmung zeigten. Die FSH-Bestimmungen sollten nur bei Frauen  $\geq 50$  Jahre durchgeführt werden, da diese sich mit großer Wahrscheinlichkeit in der Postmenopause befinden. Eine Unterbrechung der DMPA-Behandlung vor der FSH-Bestimmung wird von Juliato et al. (25) nicht empfohlen. Dies ist aber umstritten, da selbst die zweimalige konsekutive Bestimmung von FSH keine sichere Methode ist, um den Menopausestatus zu bestimmen.

Bei der klinisch relevanteren Altersgruppe zwischen 40 und 50 Jahren muss diese Fragestellung durch weitere Untersuchungen geklärt werden, da selbst ein kurzfristiges Absetzen von DMPA, aufgrund seiner Wirkdauer von bis zu einem Jahr, aus Sicht der Autoren nicht zu einem verlässlichen Ergebnis führt und die FSH-Bestimmung unter DMPA, wenn diese sichere Ergebnisse liefert, klinisch von

größerer Relevanz ist. Allerdings wäre es sinnvoll, sich auf drei konsekutiv bestimmte FSH-Werte im Abstand von 6–12 Wochen zu beziehen. Ein unter DMPA-Therapie hohes FSH macht ein fortgeschrittenes perimenopausales Stadium schon sehr wahrscheinlich.

Hardman und Gebbie (26) befassten sich mit der hormonalen Kontrazeption in der Perimenopause; die Autoren sind von dem sehr guten Sicherheitsprofil der reinen Gestagenpräparate in dieser Lebensphase überzeugt. Obwohl Bedenken zur Anwendung von injizierbaren DMPA-Präparaten hinsichtlich einer Abnahme der Knochenmineraldichte bestehen, gibt es bisher noch keine Daten, die ein erhöhtes Frakturrisiko zeigen.

### Migräne

Zur Frage einer geeigneten Kontrazeption bei Frauen mit Migräne nimmt Merki (27) Stellung. Es ist bekannt, dass Hormonschwankungen im Zyklus bei der Frau Kopfschmerzen und Migräneattacken beeinflussen können. So nimmt die Prävalenz der Migräne bei Mädchen von der Adoleszenz bis zum frühen Erwachsenenalter zu; viele Frauen erleiden Migräneattacken im Zusammenhang mit der Menstruation. Eine Schwangerschaft hingegen scheint einen eher günstigen Einfluss auszuüben, da die Häufigkeit von Migräneattacken abnimmt. In der Menopause kommt es meist zu einem Rückgang von Migräneanfällen. Unter einer Hormonersatztherapie dagegen wird häufig ein Auftreten der Migränesymptomatik beobachtet. Hinsichtlich der Klassifikation der hormonabhängigen Kopfschmerzen bei der Frau im reproduktiven Alter sei auf die Übersichtstabellen dieser Arbeit verwiesen.

Ziel bei Frauen mit Migräne muss es sein, eine Verhütungsmethode zu finden, die weder mit einem erhöhten Insultrisiko assoziiert ist noch

den Migräneverlauf negativ beeinflusst. Hier empfiehlt es sich, in drei Schritten vorzugehen:

- An erster Stelle stehen die Anamnese, genaue Diagnostik und schließlich die Einordnung der Kopfschmerzen (Differenzialdiagnose: Kopfschmerzen, Migräne ohne Aura, Migräne mit Aura). Hierzu bieten die Tabellen in der Arbeit von Merki eine Hilfe. Je nach Klinik sollte sich die Patientin bei einem Neurologen vorstellen.
- Die nächsten Schritte sind Untersuchungen zum Ausschluss weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren.
- Im dritten Schritt ist es sinnvoll zu verifizieren, ob die Migräne zyklusabhängig auftritt, da in diesen Fällen eine ununterbrochene Gestageneinnahme für den Migräneverlauf von therapeutischem Nutzen sein kann.

Die Therapieempfehlungen im Einzelnen (nach (27) mit kleineren Modifikationen):

- Bei Migräne ohne Aura und ohne weitere Risikofaktoren werden ovulationshemmende Gestagene bzw. Intrauterin pessare empfohlen. Es besteht eine relative Kontraindikation für kombinierte Kontrazeptiva. Liegen in dieser Gruppe zusätzliche Risikofaktoren vor, sind die Kontrazeptionsempfehlungen identisch, allerdings ist die Kontraindikation für kombinierte hormonale Kontrazeptiva (Anmerkung: nicht nur für orale, sondern auch für vaginale und transdermale kombinierte Kontrazeptiva) absolut.
- Bei Migräne mit Aura werden ebenfalls ovulationshemmende gestagenhaltige Präparate oder Intrauterin pessare empfohlen; es besteht eine absolute Kontraindikation für kombinierte hormonale Kontrazeptiva.
- Bei menstrueller Migräne Empfehlung von ovulationshemmenden Gestagen-Monopräparaten (häufig



Benefit für Migräneverlauf) bzw. alternativ von Intrauterinpressaren. Nach Bühling (38) könnte man auch kombinierte orale hormonale Kontrazeptiva im Langzyklus anwenden, wenn die Migräne katamenial ist.

- Bei Migräne im pillenfreien Intervall können nach Ansicht der Autoren durchaus Kombinationspillen angewandt werden. Diese können im Langzyklus gegeben werden. Alternativ kann während der Pillenpause auch ein Östrogen gegeben werden, um den Östrogenabfall als Auslöser dieser Migräneform zu vermeiden (Estradiol 1–2 mg oral bzw. die Anwendung eines Estradiolpflasters 50–100 µg/24 Stunden). Alle Maßnahmen sind Off-Label-Empfehlungen.
- Aufgrund der Langzeitwirkung DMPA-haltiger Präparate sollte man mit ihrer Anwendung bei Migränapatienten zurückhaltend sein, da selbst nach einmaliger Injektion die Steroidwirkung bis zu einem Jahr anhalten und bei unerwünschten Nebenwirkungen nicht antagonisiert werden kann.
- Zu den Gestagen-Monopräparaten zählen Gestagene mit Ovulationshemmung als orale Medikation (75 µg Desogestrel) bei kontinuierlicher Gabe, Hormonimplantate mit Etonogestrel sowie kontrazeptive Depotgestagenspritzen mit z. B. DMPA.
- Bei menstrueller Migräne ist eine Prävention sowohl durch eine Langzeitanwendung niedrig dosierter Östrogen-Gestagen-Kombinations-Präparate oder durch orale Gestagen-Monopräparate wirksam. Dabei erwies sich die Anwendung von 75 µg Desogestrel in einer Studie als nochmals effektiver als ein KOK mit 150 µg Desogestrel und 30 µg Ethinylestradiol (39). Die Anwendung der LNG-IUS sind dabei wegen der fehlenden Ovulationshemmung dieser Präparate

in dieser Indikation nicht zu empfehlen (39).

### Eingeschränkte Compliance?

Der Vorteil aller langwirksamen Kontrazeptionsmethoden (z. B. Intrauterinpressare, Intrauterinsysteme, Hormonimplantate oder Depotgestagenspritzen) besteht darin, dass die Patientin im Gegensatz zur oralen hormonalen Kontrazeption nicht täglich an die Einnahme einer Pille denken muss. Dies ist insbesondere bei eingeschränkter Compliance aufgrund einer Grunderkrankung (z. B. Patientin mit geistiger Behinderung) oder bei Patientinnen mit häufig wechselndem Tagesrhythmus (z. B. Krankenschwestern bzw. Ärztinnen im Tag- und Nachtdienst, Stewardessen, Arbeiterinnen im Schichtbetrieb usw.) von Vorteil. Durch den Wegfall der Sorge, die tägliche, wöchentliche oder monatliche Anwendung einer hormonalen Kontrazeption zu vergessen, zeigt sich häufig ein positiver Effekt auf die Lebensqualität. Leider gibt es hierzu nur wenige Studien, die zum Teil aufgrund des geringen Stichprobenumfangs bzw. des Studienaufbaus nur bedingt aussagefähig sind. So befasst sich beispielsweise die Arbeitsgruppe von Wanyonyi et al. (28) mit der gesundheitsbezogenen Qualität von Änderungen des Lebensstils unter Anwendung von DMPA zur Kontrazeption. Die Autoren fanden in einer offenen Beobachtungsstudie mit 107 Patientinnen über einen Zeitraum von sechs Monaten anhand eines kurzen Fragebogens zur Lebensqualität eine Verbesserung der physischen Gesundheit der Patientinnen ohne offensichtliche negative Nebenwirkungen auf die mentale Gesundheit und sexuelle Funktion.

Der Vorteil lang wirksamer hormoneller Kontrazeptiva im Vergleich zur Pille besteht darin, dass Anwendungsfehler deutlich seltener auftreten. In amerikanischen Studien wird berichtet, dass bis zu 50 % aller Frauen während eines Zyklus die Pille ver-

gessen oder zu spät eingenommen haben. Es zeigten sich 30 % Einnahmefehler im Alter von 18–30 Jahren (29, 30). 74 % der Jugendlichen unter 14 Jahren vergessen im Durchschnitt drei Pillen pro Zyklus (31). 33 % der Jugendlichen haben die Pille in den ersten drei Zyklen nicht regelmäßig eingenommen, Jugendliche vergaßen die Einnahme von durchschnittlich 2,7 Pillen pro Zyklus (32). Eine Gruppe von Frauen vergaß, die Pille nach dem pillenfreien Intervall wieder pünktlich einzunehmen (18 % vergaßen die erste Tablette; weitere 24 % vergaßen eine Tablette während der ersten Woche) (CORALIANCE-Study) (N=3.316) (33).

### Ausblick

In den letzten 30 Jahren wurde versucht, kombinierte östrogen-/gestagenhaltige Einmonatsspritzen zu entwickeln, die regelmäßige monatliche Abbruchblutungen hervorrufen und aufgrund des Östrogengehalts eine günstige Wirkung am Knochen entwickeln. Entsprechende Präparate sind in Mittelamerika zugelassen, die EMA hat jedoch eine europäische Zulassung schon vor über zehn Jahren abgelehnt. Bei der Selbstapplikation von DMPA hat sich bisher noch keine Entwicklung gezeigt, die es der Patientin ermöglichen würde, sich die Gestagendepotspritze selbst subkutan zu applizieren.

Diese Zusammenfassung beruht auszugsweise auf einer Stellungnahme der DGGEF und des BVF, die im Seminarbuch „Seminar in Gynäkologischer Endokrinologie“ Band 1 (s. [www.seminarbuch-gyn-endo.de](http://www.seminarbuch-gyn-endo.de)) und in der Zeitschrift *Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie* 10 (2013) Nr. 1, 18–42 veröffentlicht wurde.

### Literatur

1. Meier C, Brauchli YB, Jick SS et al.: Use of depot medroxyprogesterone acetate

- and fracture risk. *J Clin Endocrinol Metab* 95 (2010) 4909–4916.
2. van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Rosendaal FR: The risk of deep venous thrombosis associated with injectable depot-medroxyprogesterone acetate contraceptives or a levonorgestrel intrauterine device. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 30 (2010) 2297–2300. DOI: 10.1161/ATVBAHA.110.211482.
  3. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Cardiovascular disease and use of oral and injectable progestogen-only contraceptives and combined injectable contraceptives. Results of an international, multicenter, case-control study. *Contraception* 57 (1998) 315–324.
  4. Li CI, Beaber EF, Tang M-T C et al.: Effect of depo-medroxyprogesterone acetate on breast cancer risk among women 20–44 years of age. *Cancer Res* doi:10.1158/0008-5472.CAN-11-4064.
  5. Urban M, Banks E, Egger S et al.: Injectable and oral contraceptive use and cancers of the breast, cervix, ovary, and endometrium in black South African women: case-control study. *PLoS Medicine* 9 (2012) (3) e1001182.
  6. Kaunitz AM, Darney PD, Ross D et al.: Subcutaneous DMPA vs. intramuscular DMPA: a 2-year randomized study of contraceptive efficacy and bone mineral density. *Contraception* 80 (2009) 7–17.
  7. Rahman M, Berenson AB: Predictors of higher bone mineral density loss and use of depot medroxyprogesterone acetate. *Obstet Gynecol* 115 (2010) 35–40.
  8. Merki-Feld GS, Neff M, Keller PJ: A 2-year prospective study on the effects of depot medroxyprogesterone acetate on bone mass-response to estrogen and calcium therapy in individual users. *Contraception* 67 (2003) 79–86.
  9. Bright PL, Norris Turner A, Morrison CS et al.: Hormonal contraception and area of cervical ectopy: a longitudinal assessment. *Contraception* 84 (2011) 512–519. doi: 10.1016/j.contraception.2011.02.002. Epub 2011 Mar 23.
  10. Schwenkhagen A, Stodieck SRG, Rabe T: Kontrazeption und Schwangerschaft bei Frauen mit Epilepsie. Eine Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 7 (2010) 158–176.
  11. Burakgazi E, Harden C, Kelly JJ: Contraception for women with epilepsy. *Rev Neurol Dis* 6 (2009) (2) E62–67.
  12. Shorvon SD, Tallis RC, Wallace HK: Anti-epileptic drugs: coprescription of proconvulsant drugs and oral contraceptives: a national study of antiepileptic drug prescribing practice. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 72 (2002) 114–115.
  13. Bell GS, Nashef L, Kendall S et al.: Information recalled by women taking anti-epileptic drugs for epilepsy: a questionnaire study. *Epilepsy Res* 52 (2002) 139–146.
  14. O'Brien MD, Guillebaud J: Contraception for women with epilepsy. *Epilepsia* 47 (2006) 1419–1422.
  15. Sabers A: Pharmacokinetic interactions between contraceptives and antiepileptic drugs. *Seizure* 17 (2008) 141–144.
  16. O'Brien MD, Gilmour-White SK: Management of epilepsy in women. *Postgrad Med J* 81 (2005) 278–285.
  17. Cromer BA, Stager M, Bonny A et al.: Depot medroxyprogesterone acetate, oral contraceptives and bone mineral density in a cohort of adolescent girls. *J Adolesc Health* 35 (2004) 434–441.
  18. Scholes D, Lacroix AZ, Ott SM et al.: Bone mineral density in women using depot medroxyprogesterone acetate for contraception. *Obstet Gynecol* 93 (1999) 233–238.
  19. CDC: U.S. medical eligibility criteria for contraceptive use, 2010. *MMWR* 59 (2010) (No. RR-4).
  20. Cohn SE, Park JG, Watts DH et al.; ACTG A5093 Protocol Team: Depo-medroxyprogesterone in women on antiretroviral therapy: effective contraception and lack of clinically significant interactions. *Clin Pharmacol Ther* 81 (2007) 222–227. Epub 2006 Dec 27.
  21. El-Ibiary SY, Cocohoba JM: Effects of HIV antiretrovirals on the pharmacokinetics of hormonal contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 13 (2008) 123–132. doi: 10.1080/13625180701829952.
  22. Nanda K, Amaral E, Hays M et al.: Pharmacokinetic interactions between depot medroxyprogesterone acetate and combination antiretroviral therapy. *Fertil Steril* 90 (2008) 965–971. Epub 2007 Sep 19.
  23. Robinson JA, Jamshidi R, Burke AE: Contraception for the HIV-positive woman: a review of interactions between hormonal contraception and antiretroviral therapy. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2012;2012:890160. doi: 10.1155/2012/890160. Epub 2012 Aug 14.
  24. Watts DH, Park JG, Cohn SE et al.: Safety and tolerability of depot medroxyprogesterone acetate among HIV-infected women on antiretroviral therapy: ACTG A5093. *Contraception* 77 (2008) 84–90. doi: 10.1016/j.contraception.2007.10.002. Epub 2007 Dec 21.
  25. Juliato CT, Fernandes A, Marchi NM et al.: Usefulness of FSH measurements for determining menopause in longterm users of depot medroxyprogesterone acetate over 40 years of age. *Contraception* 76 (2007) 282–286. Epub 2007 Aug 9.
  26. Hardman SM, Gebbie AE: Hormonal contraceptive regimens in the perimenopause. *Maturitas* 63 (2009) 204–212. doi: 10.1016/j.maturitas.2009.05.001. Epub 2009 Jun 12.
  27. Merki GS: Kontrazeption bei Frauen mit Migräne. *Ars Medici Dossier* III, 2009, S. 37–39.
  28. Wanyonyi SZ, Stones WR, Sequeira E: Health-related quality of life changes among users of depot medroxyprogesterone acetate for contraception. *Contraception* 84 (2011) Nov;(5):e17–22. doi:10.1016/j.contraception.2011.05.022. Epub 2011 Jul 14.
  29. Rosenberg MJ, Burnhill MS, Waugh MS et al.: Compliance and oral contraceptives: a review. *Contraception* 52 (1995) 137–141.
  30. Emans SJ, Grace E, Woods ER et al.: Adolescents' compliance with oral contraceptives. *JAMA* 257 (1987) 3377–3381.
  31. Balassone ML: Risk of contraceptive discontinuation among adolescents. *J Adolesc Health Care* 10 (1989) 527–533.
  32. Adams Hillard PJ: Oral contraception non-compliance: the extent of the problem. *Adv Contracept* 8 (1992) Suppl 1, 13–20.
  33. Aubeny E, Buhler M, Colau JC et al.: Oral contraception: patterns of non-compliance. The Coraliance study. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 7 (2002) 155–161.
  34. Fachinformation *Depo-Clinovir*
  35. Fachinformation *Sayana*
  36. Rabe, pers. Mitteilung, 2012.
  37. Mueck, pers. Mitteilung.
  38. Bühling, pers. Mitteilung, 2014.
  39. Ahrendt H-J, Kleinschmidt S, Kropf S, Kose D: Präventive Wirkung hormoneller Kontrazeptiva im Langzyklus bei menstrueller Migräne – Vergleich von zwei Präparaten mit 75 µg Desogestrel und mit 150 µg Desogestrel plus 30 µg Ethinylöstradiol. *Frauenarzt* 48 (2007) 1186–1192.



#### Für die Autoren

**Prof. Dr. Dr. h.c. mult.  
Thomas Rabe**  
Universitäts-Frauenklinik  
Heidelberg  
Abteilung für Gynäkologische  
Endokrinologie und Fort-  
pflanzungsmedizin  
Im Neuenheimer Feld 440  
69120 Heidelberg  
thomas\_rabe@yahoo.de